

## GRANULE AND PRODUCTION THEREOF

**Publication number:** JP2096516 (A)

**Publication date:** 1990-04-09

**Inventor(s):** UEDA MASUMI; NAKAMURA YASUHIKO; MAKITA HIROKAZU +

**Applicant(s):** DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO +

**Classification:**

- **international:** A61K47/30; A61K9/14; A61K47/30; A61K9/14; (IPC1-7): A61K47/30; A61K9/14

- **European:**

**Application number:** JP19880244889 19880929

**Priority number(s):** JP19880244889 19880929

### Abstract of JP 2096516 (A)

**PURPOSE:** To obtain rapidly soluble granule for oral administration having several properties, requiring a small amount of organic solvent used, having a concealed unpleasant taste, containing a powdery drug of unpleasant taste, lipidal substance having a specific melting point, slightly water-soluble polymer substance and substance swelling in water. **CONSTITUTION:** Mixed powder at least containing <=40wt.% powdery drug of unpleasant taste such as pyridone carboxylic acid-based antimicrobial agent or antiepileptic, 2-40wt.% lipidal substance such as sucrose fatty acid ester having >=30 deg.C melting point, 3-20wt.% slightly water-soluble polymer such as methyl acrylate-methacrylic acid chloride trimethylammonium copolymer and 20-55wt.% substance swelling in water, such as hydroxypropyl cellulose having low substitution degree is blended with an organic solvent such as ethanol, granulated, the molecular weight solvent is removed and then the granules are heat-treated to efficiently give the aimed granule. The granule has properties wherein matrix is formed as a whole and the lipidal substance exists in a homogeneous and almost continuous state in the granule.

.....  
Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

## ⑫ 公開特許公報 (A)

平2-96516

⑬ Int. Cl. 5

A 61 K 9/14  
47/30

識別記号

府内整理番号

G 7417-4C  
L 7417-4C

⑭ 公開 平成2年(1990)4月9日

審査請求 未請求 請求項の数 5 (全6頁)

## ⑮ 発明の名称 粒剤およびその製造方法

⑯ 特 願 昭63-244889

⑰ 出 願 昭63(1988)9月29日

⑮ 発明者 植田 真澄 兵庫県神戸市北区筑紫が丘6丁目5番地の18  
 ⑮ 発明者 中村 康彦 兵庫県宝塚市中山桜台2丁目5番7号  
 ⑮ 発明者 牧田 浩和 奈良県奈良市右京5丁目5番4号  
 ⑮ 出願人 大日本製薬株式会社 大阪府大阪市東区道修町3丁目25番地  
 ⑮ 代理人 弁理士 小島 一晃

## 明細書

## 1. 発明の名称

粒剤およびその製造方法

## 2. 特許請求の範囲

(1) 不快な味の粉末状薬物40重量% (以下、単に%という) 以下、融点が30℃以上の脂質性物質2~40%、水溶性高分子物質3~20%および水膨潤性物質20~55%を少なくとも含有し、下記①ないし⑤の性状を有する不快な味が遮蔽された速溶性経口用粒剤：

- ① 该粒剤は全体としてマトリックスを形成している、
- ② 该粒剤中の脂質性物質は、粒子内で均一かつほぼ連続した状態で存在している、
- ③ 该粒剤の見かけ上の比重は約0.5~約0.7g/mlの範囲内にある、
- ④ 该粒剤は150メッシュの篩を通過する微粉末を実質的に含有しない、
- ⑤ 该粒剤の粒径は、主として約100~約1000μmの範囲内にある、

⑥ 薬物として50mg相当量の該粒剤について、パドル法 (試験液: 800mlの水、回転数: 50r.p.m、温度: 37℃) による溶出試験を行うとき、15分間で85%以上の薬物が溶出する。

⑦ 不快な味の粉末状薬物がビリドンカルボン酸系抗酸剤または抗てんかん剤であり、脂質性物質がシロ糖脂肪酸エステル、高級脂肪酸、硬化ヒマシ油、高級アルコールおよび/またはロウ類であり、水溶性高分子物質がメタアクリル酸エチル-メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウム共重合体、エチルセルロースおよび/またはヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートであり、水膨潤性物質が低取代度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウムおよび/またはポリビニルポリビロリドンである請求項1記載の粒剤。

⑧ 不快な味の粉末状薬物が5-アミノ-1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-7-

### 産業上の利用分野

本発明は不快な味が遮蔽された速溶性粒口用粒剤に関するものである。

## 從來技術與解決問題

### 3. 発明の詳細な説明

体と壁材物質とを溶解もしくは分散した有機溶媒に溶解し、次いでこれを噴霧乾燥する被覆に薬物を溶解し、次いでこれを噴霧乾燥する被覆に薬物ならびに水に影響するが溶解しない物質を分散したロウ状物質の被覆をノズルより噴出し冷却固化する方法（特公昭60-29682）などの報告がある。これらの方法によつて薬物の不快な味、例えば苦味が遮蔽され  
る。

上記の方法は、いずれも不快な味を遮蔽する物質を溶液、分散液あるいは溶融物の形で用いる点において共通している。不快な味を遮蔽する物質は一般に高分子の被膜形成性物質であることから、その溶液、分散液あるいは溶融物などを用いることは種々の問題をひきおこす。例えば、スプレーはガンの如き器具の日詰まり、使用機器・器具の洗浄作の困難性などによる悪い作業効率ならびに溶媒の使用量の著しい増大などの問題が挙げられる。大量の有機溶媒の使用は、公害防止や火災防止の観点からみても決して好ましいことではない。

本筋開者らは、以前、これらの諸問題を一挙に

解決する方法として、不快な味の粉末状薬物と不快な味を遮蔽し得る粉末状物質とを混合し、これに該粉末状物質を溶解し得る有機溶媒を添加し、造粒後、有機溶媒を除去することからなる不快な味が遮蔽された経口用固形製剤の製造方法を開発した（特開昭63-150220）。

今回、本発明者らは、不快な味の遮蔽と薬物の  
遮蔽やかな放出という相反する課題を同時に、し  
かも前記特開昭63-150220に開示の方法よりも有  
利に解決することについて種々検討し、本発明を  
完成した。

## 本発明の構成

本発明は不快な味の粉末状薬物40重量%（以下、単に%という）以下、融点が30℃以上の脂質性物質2～40%、水難溶性高分子物質3～20%および水能溶性物質20～55%を少なくとも含有し、下記①ないし⑥の諸性状を有する不快な味が遮蔽された速溶性経口用粒剤およびその製造方法に関する

① 本発明の粒剤は全体としてマトリックスを形成している。

- ② 本発明の粒剤中の脂質性物質は、粒子内で均一かつほぼ連續した状態で存在している。
- ③ 本発明の該粒剤の見かけ上の比重は約0.5 ~ 約0.7 g / ml の範囲内にある。
- ④ 本発明の粒剤は150 メッシュの篩を通過する微粉末を実質的に含有しない。
- ⑤ 本発明の粒剤の粒径は、主として約100 ~ 約1000 μ m の範囲内にある、
- ⑥ 薬物として50 mg相当量の本発明の粒剤について、バドル法（試験液：900 ml の水、回転数：50 rpm、温度：37°C）による溶出試験を行うとき、15分間で85%以上の薬物が溶出する。

物が溶出する。  
ここにおける不快な味の粉末状薬物の例として  
は、5-アミノ-1-シクロプロビル-6,8-ジ  
フルオロ-7-(3,5-ジメチル-1-ピペラジ  
ニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-  
3-カルボン酸（以下、ビリドンカルボン酸Aと  
いう）もしくはその水和物、エノキサシン、オフ  
ロキサシン、ペフロキサシン、シプロフロキサ  
ン

水溶性物質の例としてはL-HPCと略称される低  
置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ECG505の  
商品名で市販されているカルボキシメチルセルロ  
ースカルシウム、ポリアラスドンXLの商品名で  
市販されているポリビニルポリビロリドンなどが  
挙げられる。

各成分は、最終粒剤あたり、不快な味の物質が40%以下、好ましくは25%以下、脂質性物質が2~40%、好ましくは5~20%、水難溶性高分子物質が3~20%、好ましくは5~15%および水溶性物質が20~55%、好ましくは30~50%含有される。

本発明の粒剤は、少なくとも不快な味の有本物  
薬物、脂質性物質、水溶性高分子物質および水  
溶性物質からなる混合粉末にエタノールやイソ  
プロパノール、シクロルメタンの如き有機溶媒を  
添加し、造粒後、有機溶媒を除去し、ついで加熱  
処理することにより効率よく製造される。各粉末  
成分の混合、有機溶媒の添加、造粒および有機溶  
媒の除去は常法に従って行える。例えば、粉末混

合物に行機溶媒を注加し、練合し、これを押し出  
し造粒後、乾燥して有機溶媒を除去するとか、各  
粉末成分を高速搅拌機中に投入し、搅拌しながら  
有機溶媒をスプレーし、更に搅拌造粒し、次いで  
乾燥して有機溶媒を除去する方法などにより容易  
に実施できる。高速搅拌機を用いる方法は混合、  
造粒の工程を省略する方法であり、有機溶媒の添加ならびに造粒が一歩に実施でき、  
しかも造粒の程度を観察しながら有機溶媒を噴霧  
するので最も好ましい実施方法である。この  
ことができる所以最も好ましい実施方法である。この  
かくして本発明方法の中間工程で得られる粒  
(以下、一次粒剤ということもある)は、構成  
分たる水難溶性高分子物質が有機溶媒に一旦  
され、その後有機溶媒が除去されることによ  
成されたマトリックス中に他の構成成分が包  
れた形をとっているものと考えられ、また脂  
物質は有機溶媒の影響をほとんど受けず、マ  
トリックス中に分散して包埋されていると推定さ

このような一次粒剤は、次いで加熱処理に付される。この工程は30℃以上で0.5～12時間行われる。加熱は恒乾燥（1～12時間）でもよいが、流動恒乾燥装置による加熱（0.5～3時間）が好ましい。この処理により、マトリックス中に分散していた脂質性物質は溶融され、冷却後、均一かつほぼ連續した状態で固化する。従って、加熱温度は脂質性物質の融点により変動する。脂質性物質としては、好ましくは40～90℃、特に好ましくは、60～75℃で溶融するものが使用され、そのような特に好ましい脂質性物質の例としては日LBが3以下のショ糖脂肪酸エステルが挙げられる。加熱処理により見かけ上の比重が約0.45～約0.55g/mℓのものが約0.5～約0.7g/mℓとなり、150メッシュの篩を通過する微粉末は大きな粒子と融合ないし付着し、シャープな粒度分布をとり、粒径は主として約100～約1000μmの範囲となり、粒子の表面は滑らかで細孔も少なくなる。

加熱後、放置冷却することにより、本発明の粒剤が効率よく製造できる。放冷中あるいはその前

不快な味の薬物として、ピリドンカルボン酸系抗酸剤を本発明方法に従って調製するときD30sec値は0.15mg/mℓ以下であり、好い条件下で調製するときは0.1mg/mℓ以下となる。

本発明の粒剤は、このように初期における溶解度が小さく不快な味は遮蔽されているが、その後は速やかに薬物を溶出する。例えば、薬物として50mg相当量の本発明の粒剤をバドル法による溶出試験（試験液：800mℓの水、回転数：50r/min、温度：37℃）に付すとき、15分間における薬物の溶出率（D15min）は85%以上であり、30分間における溶出率（D30min）は90%以上である。

#### 具体例

次に実験例ならびに比較例を挙げて本発明を更に具体的に説明する。

（以下余白）

後において、0.1～5%、好ましくは約1%のステアリン酸マグネシウムを添加すれば溶動性の改善や帶電防止が図られ、更には、不快な味の遮蔽強度や溶出速度が改善されることもある。

#### 本発明の効果

本発明方法は、有機溶媒の使用量が極めて少なくてすみ、しかも簡便にして好収率（95%以上）である。更に、本発明方法で製造された粒剤の粒度分布はシャープであり、通常、整粒を必要としない。

本発明の粒剤は、不快な味が遮蔽されている。薬物による不快な味の強さの程度は、薬物の口中（唾液中）での初期溶解速度により左右され、初期溶解速度が小さいときは不快な味の程度も弱い。以下においては、薬物として50mg相当量の本発明の粒剤を注射筒にとり、水10mℓを加え、30秒間にわたって注射筒を上下に10回反転後、メンブランフィルター（孔径0.45μm）で通過して得た唾液中の薬物濃度[D30sec; mg/mℓ]でもって不快な味の強さの程度の一つの尺度とする。

#### 実験例 1

##### 処方

ピリドンカルボン酸A	20%	1000g
ショ糖脂肪酸エステル (リヨート・シュガーエステル 170)	15%	750g
メタクリル酸メチル-メタクリル酸 塩化トリメチルアンモニウム (オイドライギッド RL)	7.5%	375g
低吸湿性ヒドロキシプロピルセルロース	45%	2250g
乳糖	12.5%	625g
ステアリン酸マグネシウム	1%	50g
計	101%	5050g

#### (1) 一次粒剤（造粒工程）

ピリドンカルボン酸Aを予め粉碎機（バルベライザー；ホソカワミクロン製）で粉碎し、これとステアリン酸マグネシウム以外の各成分を高速搅拌機（バーチカルグラニュレーター FM-VG-25型；富士産業製）に入れ1分間混合する。これに99.5%エタノール1250g（25%）をロートを通して注入し3～5分間造粒する。造粒品を箱型送風乾燥機に入れ40℃で12時間乾燥する。フィンローター（煙鉄工所）で32メッシュを通過せしめて

一次粒剤4980gを得る。

② 二次粒剤(加热工程)

一次粒剤を流動層乾燥装置(フローコーターフLO-5型; 大川原製作所)に仕込み、品温が60~70℃において1時間流动させ、二次粒剤4970gを得る。

③ 三次粒剤(ステアリン酸Mg添加工程)

VミキサーVM10型(不二バウダル製)に二次粒剤およびステアリン酸マグネシウムを加え50rpmで30分間混合し三次粒剤5000gを得る。

各粒剤の性状は次のとおりである。

(以下余白)

第1表 各粒剤の性状

試験項目		一次粒剤	二次粒剤	三次粒剤
苦味試験	D30 sec	0.95 mg/ml	0.12 mg/ml	0.08 mg/ml
	苦味を感じるまでの時間*	約2秒	約30秒	約40秒
溶出率(%)	D15min	70%	88%	94%
	D30min	88%	99%	99%
見かけの比重(g/ml)		0.53 g/ml	0.67 g/ml	—
粒度分布	32メッシュ on	7%	5%	—
	32~42メッシュ	45%	56%	—
	42~60メッシュ	28%	32%	—
	60~80メッシュ	11%	7%	—
	80~100メッシュ	2%	—	—
	100~150メッシュ	2%	—	—
	150メッシュ pass	5%	—	—

\* 粒剤250mgを口に含むとき、苦味を感じるまでの時間(秒)を示す。

第1表に示すように、本発明の粒剤(二次および三次粒剤)はD30sec値(苦味の指標としての30秒後の溶出率)ならびに15分後および30分後の溶出率(D15minおよびD30min)が優れている。また、一次粒剤は80メッシュを通過する微粒子を

9%も含有しているが、本発明の二次粒剤には全く含まれていない。

実施例 2

下記处方のソニサミドの粒剤を実施例1と同様にして調製した。

处方

ソニサミド	20%	1000g
ショ糖脂肪酸エステル	20%	1000g
(リヨートーシュガーエステルS-170)		
メタアクリル酸メチル-メタアクリル酸	15%	750g
塩化トリメチルアンモニウム		
(オイドラギットRL)		
低置換度ヒドロキシプロビルセルロース	45%	2250g
計		100% 5000g

比較例 1

特開昭63-150220号公報の実施例1に開示されている200メッシュの篩を通過するエチルセルロースを用いて調製した散剤と前記実施例2で調製した粒剤とについて、溶出試験ならびに苦味試験を行い次の結果を得た。

第2表 各製剤の比較

試験項目		本発明	特開昭63-150220
溶出率	D15min	90%	65%
	D30min	99%	85%
苦味試験	D30sec	39 μg/ml	114 μg/ml
	苦味を感じるまでの時間*	約55秒	約40秒

\* 第1表と同じ

第2表に示すように本発明の粒剤は特開昭63-150220号公報に開示されている散剤よりも速やかに溶出し、しかも苦味遮蔽効果がより優れている。

実施例 3

有機溶媒としてイソプロパノールを用いるのは実施例1と同様にして下記处方の粒剤(D30sec=0.05mg/ml, D15min=93%) 4940gを得た。

(以下余白)

## 処方

ビリドンカルボン酸A	5%	250g
ショ糖脂肪酸エステル (リヨートーシュガーエステルS-170)	15%	750g
メタアクリル酸メチル-メタアクリル酸	10%	500g
塩化トリメチルアンモニウム (オイドラギットRL)		
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	45%	2250g
乳糖	25%	1250g
ステアリン酸マグネシウム	1%	50g
計	101%	5050g

## 実施例 4

ショ糖脂肪酸エステルとしてリヨートーシュガーエステルS-370を用いるほかは実施例1と同様にして、D 30sec = 0.08 mg/mℓ、D 15min = 94%の性状を有する粒剤5010gを得た。

## 実施例 5

メタアクリル酸メチル-メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウム共重合体としてオイドラギットRSを用いるほかは実施例2と同様にして、D 30sec = 43 μg/mℓ、D 15min = 98%の性状を有する粒剤4937gを得た。

## 実施例 6

下記処方の粒剤を実施例1と同様にして調製し、D 30sec = 0.11mg/mℓ、D 15min = 98%の結果を得た。

## 処方

ビリドンカルボン酸A	20%	1000g
ステアリルアルコール	15%	750g
エチルセルロース	15%	750g
カルボキシメチルセルロース Ca	50%	2500g
(ECG505)		
ステアリン酸マグネシウム	1%	50g
計	101%	5050g

トルエン-エタノール(8:2)からなる混液にこのエチルセルロースを5%溶解した浴液の25℃における粘度は10cpsである。

## 実施例 7

下記処方の粒剤を実施例1と同様にして調製し、D 30sec = 0.12mg/mℓ、D 15min = 95%の結果を得た。

(以下余白)

## 処方

ビリドンカルボン酸A	20%	1000g
サラシミツロウ	5%	250g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	7.5%	375g
フタレート(HP-55)		
ポリビニルポリビロリドン (ポリプラスチックXL10)	45%	2250g
メチルセルロース	3%	150g
乳糖	19.5%	975g
計	100%	5000g

特許出願人 大日本製薬株式会社

代理人 小島一晃

実験例 6  
下記処方の粒剤を実験例1と同様にして調製し、  
D 30sec = 0.11m g / ml, D 15min = 98% の結果  
を得た。

方	ビリドンカルボン酸A	5%	250 g
	ショ糖脂肪酸エステル (リヨートーシュガーエステルS-170)	15%	750 g
	メタアクリル酸メチル-メタアクリル酸	10%	500 g
	塩化トリメチルアンモニウム (オイドラギットRL)	45%	2250 g
	低電導度ヒドロキシプロピルセルロース	25%	1250 g
乳 精	ステアリン酸マグネシウム	1%	50 g
	計	101%	5050 g

処方	ビリドンカルボン酸A	20%	1000 g
	ステアリルアルコール	15%	750 g
	エチルセルロース*	15%	750 g
	カルボキシメチルセルロース Ca (EC G505)	50%	2500 g
	ステアリン酸マグネシウム	1%	50 g
	計	101%	5050 g

\* トルエン-エタノール(8:2)からなる混液にこのエチルセルロースを5%溶解した溶液の25℃における粘度は10cPsである。

実験例 4  
ショ糖脂肪酸エステルとしてリヨートーシュガーエステルS-370を用いるほかは実験例1と同様にして、D 30sec = 0.08 m g / ml, D 15min = 94% の性状を有する粒剤5010 gを得た。

実験例 5  
メタアクリル酸メチル-メタアクリル酸塩化トリアミルアンモニウム共重合体としてオイドラギットRSを用いるほかは実験2と同様にして、D 30sec = 43 μg / ml, D 15min = 98% の性状を行する粒剤4937 gを得た。

実験例 7  
下記処方の粒剤を実験例1と同様にして調製し、D 30sec = 0.12m g / ml, D 15min = 95% の結果を得た。

(以下余白)

処方	ビリドンカルボン酸A	20%	1000 g
	サラシミツロウ	5%	250 g
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース フタレート(HIP-55)	7.5%	375 g
	ポリビニルポリビロリドン (ポリブラスドンXL10)	45%	2250 g
乳 精	メチルセルロース	3%	150 g
	計	19.5%	375 g
	計	100%	5000 g

特許出願人 大日本製薬株式会社  
代理人 小島一晃